

⑤1  
⑨

Int. Cl. 2:

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



C 07 D 213/75  
A 61 K 31/44

DE 17 95 858 B 1

⑪  
⑫  
⑬  
⑭  
⑮

## Auslegeschrift 17 95 858

Aktenzeichen: P 17 95 858.6-44  
Anmeldetag: 19. 7. 68  
Offenlegungstag: —  
Bekanntmachungstag: 13. 4. 78

⑯ Unionspriorität:  
⑰ ⑱ ⑲ —

---

⑳ Bezeichnung: Benzylaminopyridine

㉑ Ausscheidung aus: P 16 70 522.9

㉒ Anmelder: Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vormals Roessler,  
6000 Frankfurt

㉓ Erfinder: Thiele, Kurt, Dr., Zofingen (Schweiz); Bebenburg, Walter v., Dr.,  
6079 Buchschlag

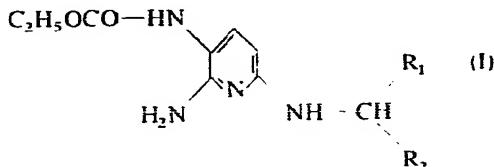
---

㉔ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:  
Nichts ermittelt

DE 17 95 858 B 1

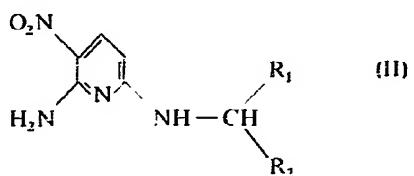
## Patentansprüche:

## 1. Benzylamino-pyridine der allgemeinen Formel I

 $\text{R}_2$ 

in der entweder  $\text{R}_1$  ein Wasserstoffatom und  $\text{R}_2$  einen 4-Fluorphenylrest oder  $\text{R}_1$  ein Wasserstoffatom und  $\text{R}_2$  einen 2-Methoxyphenylrest oder  $\text{R}_1$  ein Wasserstoffatom und  $\text{R}_2$  einen 3-Methoxyphenylrest oder  $\text{R}_1$  ein Wasserstoffatom und  $\text{R}_2$  einen 2,4-Dimethoxyphenylrest oder  $\text{R}_1$  einen Phenylrest und  $\text{R}_2$  einen Benzylrest oder  $\text{R}_1$  einen 4-Fluorphenylrest und  $\text{R}_2$  einen Benzylrest bedeutet sowie deren Säureadditionssalze.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise in einer Verbindung der allgemeinen Formel II

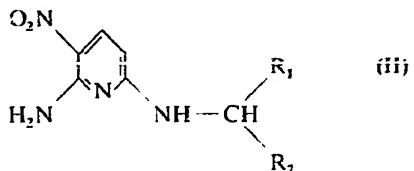
 $\text{R}_2$ 

in der  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  die obige Bedeutung aufweisen, die Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert und in die so erhaltene Aminogruppe den  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}$ -Rest einführt und gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung in ein Säureadditionssalz überführt.

Die Erfindung betrifft den in den Ansprüchen 1 und 2 näher gekennzeichneten Gegenstand.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen stellen therapeutisch wertvolle Substanzen dar, die insbesondere eine gute antiphlogistische und analgetische Wirksamkeit aufweisen.

Die Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen erfolgt dadurch, daß man in an sich bekannter Weise in einer Verbindung der allgemeinen Formel II

 $\text{R}_2$ 

in der  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  die obige Bedeutung aufweisen, die Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert und in die so erhaltene Aminogruppe den  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}$ -Rest einführt und gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung in ein Säureadditionssalz überführt.

## Beispiel 1

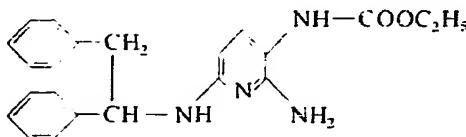
## 2-Amino-3-carboxyamino-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin



26,2 g (0,1 Mol) 2-Amino-3-nitro-6-(p-fluorbenzylamino)-pyridin werden mit 15 g Raney-Nickel in 250 ml Dioxan bei 50°C und 30 atü hydriert. Die vom Katalysator abgesaugte Lösung wird unter Rühren mit 10,8 ml (0,13 Mol) Chlorameisensäureäthylester versetzt, wobei das Hydrochlorid nach ca. 15 Minuten auskristallisiert. Dieses wird abgesaugt und aus  $\text{H}_2\text{O}$  umkristallisiert. Ausbeute: 19 g; F. des Hydrochlorids 214–215°C.

## Beispiel 2

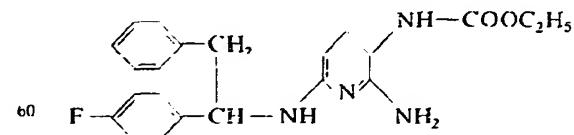
## d-2-Amino-3-carboxyamino-6-(1,2-diphenyläthylamino)-pyridin



29 g d-2-Amino-3-nitro-6-(1,2-diphenyläthylamino)-pyridin werden mit 15 g Raney-Nickel und 40 g Magnesiumsulfat in 450 ml Dioxan im Autoklav bei 50°C und 40 atü hydriert. Die Hydrierlösung wird vom Katalysator und Trockenmittel befreit und mit 10 g Chlorameisensäureäthylester umgesetzt. Nach 30 Minuten wird die Lösung mit 1,5 l Äther/Benzin-Gemisch (1 : 1) versetzt. Vom sich abscheidenden sirupösen Niederschlag wird in 200 ml Methanol gelöst, mit Ammoniumhydroxydösung neutralisiert und die Base mit 500 ml Äther ausgeschüttelt. Der ätherischen Lösung der Base wird eine Lösung von 12 g L-Mandelsäure in Isopropanol zugefügt. Das Salz kristallisiert beim Reiben und Benzin Zusatz. Ausbeute: 30 g; F. des L-Mandelsäuresalzes 134°C,  $[\alpha]_D^{25} +3,5^\circ$ .

## Beispiel 3

## 2-Amino-3-carboxyamino-6-(1-p-fluorophenyl-2-phenyläthylamino)-pyridin

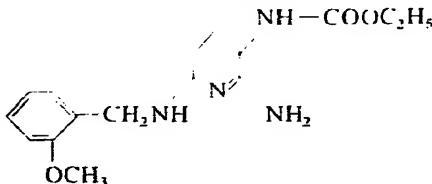


47 g 2-Amino-3-nitro-6-(1-p-fluorophenyl-2-phenyläthylamino)-pyridin werden mit 15 g Raney-Nickel und 40 g Magnesiumsulfat in 450 ml Dioxan im Autoklav bei 50°C und 40 atü hydriert. Die Hydrierlösung wird vom Katalysator und Trockenmittel befreit und mit 15 ml Chlorameisensäureäthylester unter Rühren versetzt.

Nach 30 Minuten wird die Lösung mit 1,5 l Äther/Benzin-Gemisch (1 : 1) versetzt. Vom sich abscheidenden sirupösen Niederschlag wird die Lösung abdekantiert. Der sirupöse Niederschlag wird in 200 ml Methanol gelöst, mit Ammoniumhydroxydösung neutralisiert und die Base mit 500 ml Äther ausgeschüttet. Man wäscht die organische Phase dreimal mit Wasser; das gewünschte Produkt scheidet sich kristallin ab. Es wird abgesaugt und aus n-Propanol/Dioxan umkristallisiert. Ausbeute: 10 g; F. 88–89°C.

## Beispiel 4

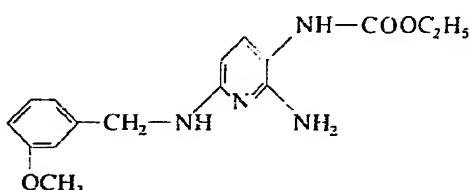
2-Amino-3-carbäthoxyamino-6-(o-methoxybenzylamino)-pyridin



41 g 2-Amino-3-nitro-6-(o-methoxybenzylamino)-pyridin werden in 300 ml Dioxan mit Raney-Nickel wie in Beispiel 3 hydriert und die Raney-Nickel-Lösung unter Röhren mit 16 g Chlorameisensäureäthylester versetzt. Nach 30 Minuten wird die Lösung mit Äther und Benzin (1 : 1) bis zur Trübung versetzt. Das Hydrochlorid der gewünschten Verbindung kristallisiert allmählich aus. Nach 2 Stunden wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 24 g; F. des Hydrochlorids 153–155°C.

## Beispiel 5

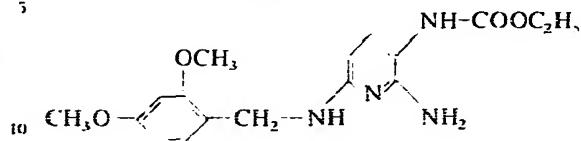
2-Amino-3-carbäthoxyamino-6-(m-methoxybenzylamino)-pyridin



38 g 2-Amino-3-nitro-6-(m-methoxybenzylamino)-pyridin werden in 300 ml Dioxan mit Raney-Nickel wie in Beispiel 3 hydriert und die Raney-Nickel-Lösung unter Röhren mit 16 ml Chlorameisensäureäthylester umgesetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid kristallisiert man aus Äthanol um. Ausbeute: 40 g; F. des Hydrochlorids 180–181°C.

## Beispiel 6

2-Amino-3-carbäthoxyamino-6-(2,4-dimethoxybenzylamino)-pyridin



45 g 2-Amino-3-nitro-6-(2,4-dimethoxybenzylamino)-pyridin werden in 300 ml Dioxan mit Raney-Nickel wie in Beispiel 3 hydriert und die Raney-Nickel-Lösung unter Röhren mit 16,5 ml Chlorameisensäureäthylester umgesetzt. Die Reaktionslösung wird mit 1 Liter Äther/Benzin-Gemisch (1 : 1) versetzt, der sirupöse Niederschlag in 150 ml H<sub>2</sub>O gelöst und mit 2 ml konzentrierter HCl angesäuert. Das Hydrochlorid der gewünschten Verbindung kristallisiert rein aus und wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 22 g; F. 88–90°C.

## Versuchsbericht

## Methodik

## a) Antiphlogistische Wirkung

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden am Carrageenin-Ödem der Rattenpfote nach der Methode von Domenjoz und Mitarbeiter, vgl. Arch. exp. Pharm. Path., 230, S. 325 (1957), auf antiphlogistische Wirkung geprüft. Die antiphlogistische Wirkung ist als ED<sub>50</sub> angegeben. Es wurde bei sämtlichen Versuchen oral appliziert.

## b) Analgetische Wirkung

Die analgetische Wirkung wurde im Mäuseschwanztest nach Haffner, vgl. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 55, J. 731 (1929), geprüft. Ermittelt wurde die Dosis in mg/kg, die bei 50% der eingesetzten Tiere eine deutliche analgetische Wirkung hervorrief (ED<sub>50</sub>). Die Substanzen wurden oral appliziert.

## c) Toxizität

Die Bestimmung der oralen Toxizität an der weißen Maus erfolgte in der internationalen Versuchsanordnung nach Miller und Tainter, vgl. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 57, S. 261 (1944), bei einer Beobachtungszeit von 24 Stunden. Die Toxizität wird als LD<sub>50</sub> in mg/kg angegeben. Die LD<sub>50</sub> ist diejenige Dosis, die bei 50% der eingesetzten Tiere zum Tode führt.

Als Vergleichsubstanz gleicher Wirkungsrichtung wurde das bekannte Handelspräparat Phenacetin gewählt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle enthalten:

Verbindung nach Beispiel	Chiffre	Antiphlogistische Wirkung ED <sub>50</sub> per os	Analgetische Wirkung Haffner-Test ED <sub>50</sub> per os	Toxizität LD <sub>50</sub> Maus per os	therapeutische Breite für analgetische Wirkung LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub>
1	D 9 998	54	25	870	35
2	D 10 591	1,75	13	312	24

17 95 858

5

6

Fortsetzung

Verbindung nach Beispiel	Chiffre	Antiphlo- gistische Wirkung ED <sub>50</sub> per os	Anal- getische Wirkung Haffner-Test ED <sub>50</sub> per os	Toxizität LD <sub>50</sub> Maus per os	Therapeu- tische Breite für anal- getische Wirkung LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub>
3	D 10 527	8,4	25	760	30
4	D 10 081	40	98	910	9,3
5	D 10 082	32	94	490	5,2
6	D 10 250	12	100	790	7,9
Phenacetin		170	700	1740	2,5